Maja Hempel

Beckwith-Wiedemann-Syndrom

Maja Hempel

Steckbrief

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom, verursacht durch Imprintingdefekte in der Chromosomenregion 11q15.5, ist charakterisiert durch Makrosomie, Makroglossie, Omphalozele, Hemihypertrophie, Ohrkerben, fazialen Naevus flammeus, neonatale Hypoglykämie, Auffälligkeiten der Nebennierenrinde sowie ein erhöhtes Risiko für embryonale Tumoren.

Aktuelles

- Die Tumorvorsorge richtet sich nach dem zugrunde liegenden genetischen Defekt, die entsprechenden Empfehlungen werden regelmäßig dem aktuellen Kenntnisstand angepasst.

Synonyme

- Wiedemann-Beckwith syndrome
- BWS
- exomphalos-macroglossia-gigantism syndrome
- EMG syndrome

Keywords

- Beckwith-Wiedemann-Syndrom
- BWS
- Makroglossie
- Makrosomie
- neonatale Hypoglykämie
- Ohrenkerben
- Tumorprädispositionssyndrom

Definition

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom ist ein klinisch sehr variables Großwuchssyndrom, das durch Makrosomie, Makroglossie, Omphalozele, Hemihypertrophie, Ohrkerben, fazialen Naevus flammeus, neonatale Hypoglykämie, Auffälligkeiten der Nebennierenrinde und einem erhöhten Risiko für embryonale Tumoren charakterisiert ist und dessen genetische Ursache in einem Imprintingdefekt in der Chromosomenregion 11q15.5 zu finden ist.

Epidemiologie

Häufigkeit

- Inzidenz 1:10000
- wahrscheinlich unterdiagnostiziert

Altersgipfel

- pränatal: Omphalozele, Polyhydramnion, auffällige Plazenta
- neonatal: Omphalozele, Makrosomie, Dysmorphie (z.B. Kerbenohren), Hypoglykämie
- Säuglingszeit/Kindheit: Makrosomie, Hemihypertrophie, embryonale Tumoren
- selten im Erwachsenenalter

Geschlechtsverteilung

- ausgeglichen

Prädisponierende Faktoren

- vorausgegangene Kinderwunschbehandlung ICSI

Ätiologie und Pathogenese

- Fehlregulation des Imprintings in der Chromosomenregion 11q15.5 durch
  - Defekte der „imprinting centers“
  - Mikrodeletionen/Mikroduplikationen in 11q15.5
  - paternale uniparentale Disomie 11p15
- heterozygote pathogene *CDKN1C*-Varianten (40% der familiären Patienten mit BWS)

Klassifikation und Risikostratifizierung

- klinische Klassifikation im Rahmen des BWS-Spektrums (Abb. 462.1):
  - klassisches BWS
  - atypisches BWS
  - isolierte Hemihypertrophie
- molekulargenetische Klassifikation:
  - Hypomethylierung am „imprinting center“ 2 (IC2) der maternal vererbten Chromosomenregion 11p15.5
  - paternale uniparentale Disomie 11p15
  - Hypermethylierung am „imprinting center“ 1 (IC1) der maternal vererbten Chromosomenregion 11p15
  - heterozygote pathogene *CDKN1C*-Genvarianten

> **Merke:**
>
> Der zugrunde liegende genetische Defekt bestimmt das Risiko für embryonale Tumoren und damit das Tumorvorsorgeprogramm.

Symptomatik

- sehr variables klinisches Spektrum, dass von einer isolierten Hemihypertrophie bis zur Multiorganerkrankung reicht und folgende Symptome einschließt:
  - Polyhydramnion, Frühgeburtlichkeit, Makrosomie, Makroglossie, Omphalozele, Rektusdiastase, neonatale/früh infantile Hypoglykämie
  - Naevus flammeus des Gesichts, Kerben an den Ohrläppchen, Eindellungen am Ohrmuschelrand

- Nierenanomalien, Viszeromegalie (Vergrößerung mehrerer abdomineller Organe), Hemihypertrophie, embryonale Tumoren (Wilms-Tumor, Hepatoblastom, Neuroblastom, Rhabdomyosarkom)

- BWS-spezifische, jedoch nur durch pathologische Untersuchungen zu erhebende Befunde sind eine Zytomegalie des fetalen adrenalen Kortex und plazentare mesenchymale Dysplasie.
- Zur Diagnosestellung wurden klinische Kriterien definiert, s. Abb. 462.1, Abb. 462.2 und Tab. 462.1.

Merke:

Bei Neugeborenen mit Omphalozele muss nach weiteren Symptomen eines BWS gesucht werden, denn Neugeborene mit einem BWS haben ein relevantes Risiko für Hypoglykämien.

Tab. 462.1 Klinische Kriterien zur Diagnose des Beckwith-Wiedemann-Syndroms [2].

Hauptkriterien (je 2 Punkte)	Nebenkriterien (jeweils 1 Punkt)
Makroglossie	Geburtsgewicht > + 2 SDS
Omphalozele	fazialer Naevus flammeus
Hemihypertrophie	Polyhydramnion und/oder große Plazenta
multifokaler und/oder bilateraler Wilms-Tumor oder Nephroblastomatosis	Kerben in den Ohrläppchen oder Eindellungen an der Helix
Hyperinsulinismus (therapierelevant für ≥7d)	transiente Hypoglykämie (<7d)
Nebennierenrindenanomalie, plazentare mesenchymale Dysplasie oder Pankreasadenomatosis	typische BWS-Tumoren (Neuroblastom, Rhabdomyosarkom, unilateraler Wilms-Tumor, Hepatoblastom, adrenokortikales Karzinom, Phäochromozytom)
	Nephromegalie und/oder Hepatomegalie
	Umbilikalhernie und/oder Rektusdiastase

SDS = Standard Deviation Score.

Spektrum des Beckwith-Wiedemann-Syndroms

isolierte Hemihypertrophie | atypisches BWS | klassisches BWS

negative Genetik = andere Diagnose

klinischer Score ≥ 2 Punkte plus molekulare BWS-Diagnose

klinischer Score > 4 Punkte

Abb. 462.1 Klinisches Spektrum und diagnostische Kriterien des Beckwith-Wiedemann-Syndroms.

[2].

klinischer Score > 4 Punkte	Diagnose BWS, auch bei negativem molekulargenetischem Befund
klinischer Score ≥ 2 Punkte	Diagnose typisches/atypisches BWS bei BWS-typischem molekulargenetischem Befund fragliche Diagnose BWS bei negativem molekulargenetischen Befund, Re-Evaluation durch Spezialisten
klinischer Score < 2 Punkte	keine Diagnose BWS keine genetische Testung

Abb. 462.2 Diagnosestellung Beckwith-Wiedemann-Syndrom

anhand von klinischem Score ± molekulargenetischem Befund [2].

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Die klinische Diagnose wird anhand der o.g. Kriterien gestellt.
- Die molekulargenetische Bestätigung der klinischen Diagnose gelingt in etwa 80% der Fälle durch den Nachweis eines BWS-spezifischen Imprintingdefekts in der Chromosomenregion 11p15.5 (Abb. 462.3).
- Bei unauffälligem Untersuchungsbefund aus einer Blutprobe (Lymphozyten-DNA) sollte ein zweites Gewebe (z.B. DNA aus einem Wangenschleimhautabstrich) untersucht werden (Mosaik).

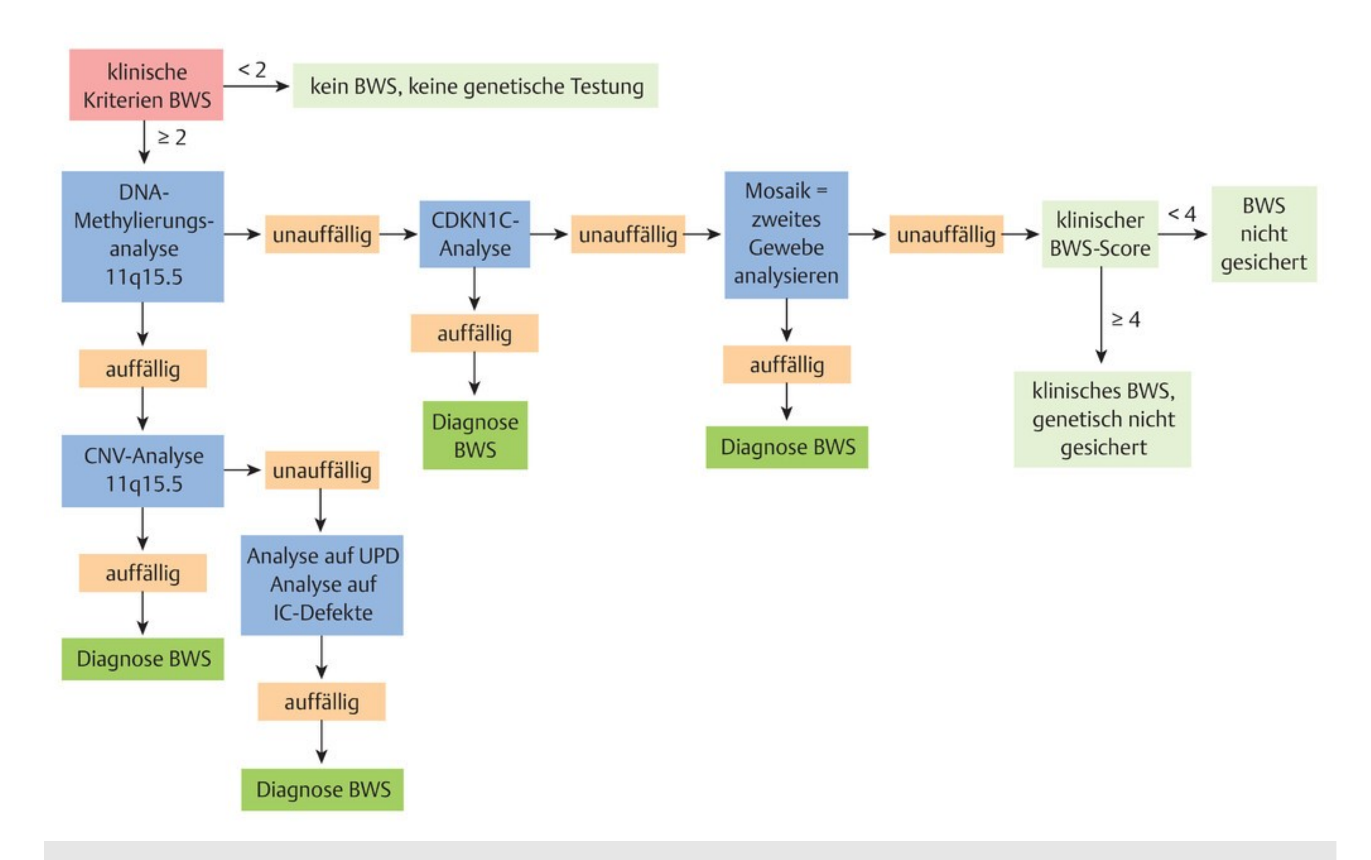


Abb. 462.3 Diagnostisches Vorgehen bei V.a. BWS.

BWS: Beckwith-Wiedemann-Syndrom; CNV: copy number variation (=Mikrodeletionen bzw. -duplikationen); IC: imprinting center.

Anamnese

- Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, z.B. Fehlbildungen, Polyhydramnion
- Neonatalperiode: Geburtsmaße, Fehlbildungen, Hypoglykämien
- Säuglingszeit: Hypoglykämien, Wachstum, Hemihypertrophie, Tumoren, Entwicklung
- Kleinkind- bis Schulalter: Wachstum, Entwicklung, Hemihypertrophie, Tumoren
- Erwachsenenalter: Nierensteine, Nephrokalzinose

Körperliche Untersuchung

- Maße
- Hemihypertrophie
- Ganzkörperuntersuchung: Makroglossie (Abb. 462.4), Gaumenspalte, Bauchwanddefekt, Rektusdiastase
- faziale Dysmorphien: Mittelgesichtshypoplasie, Kerbenohren (Abb. 462.5), Eindellungen an der Helix (Abb. 462.6)
- Beurteilung der Atemwege: Verlegung durch Makroglossie?

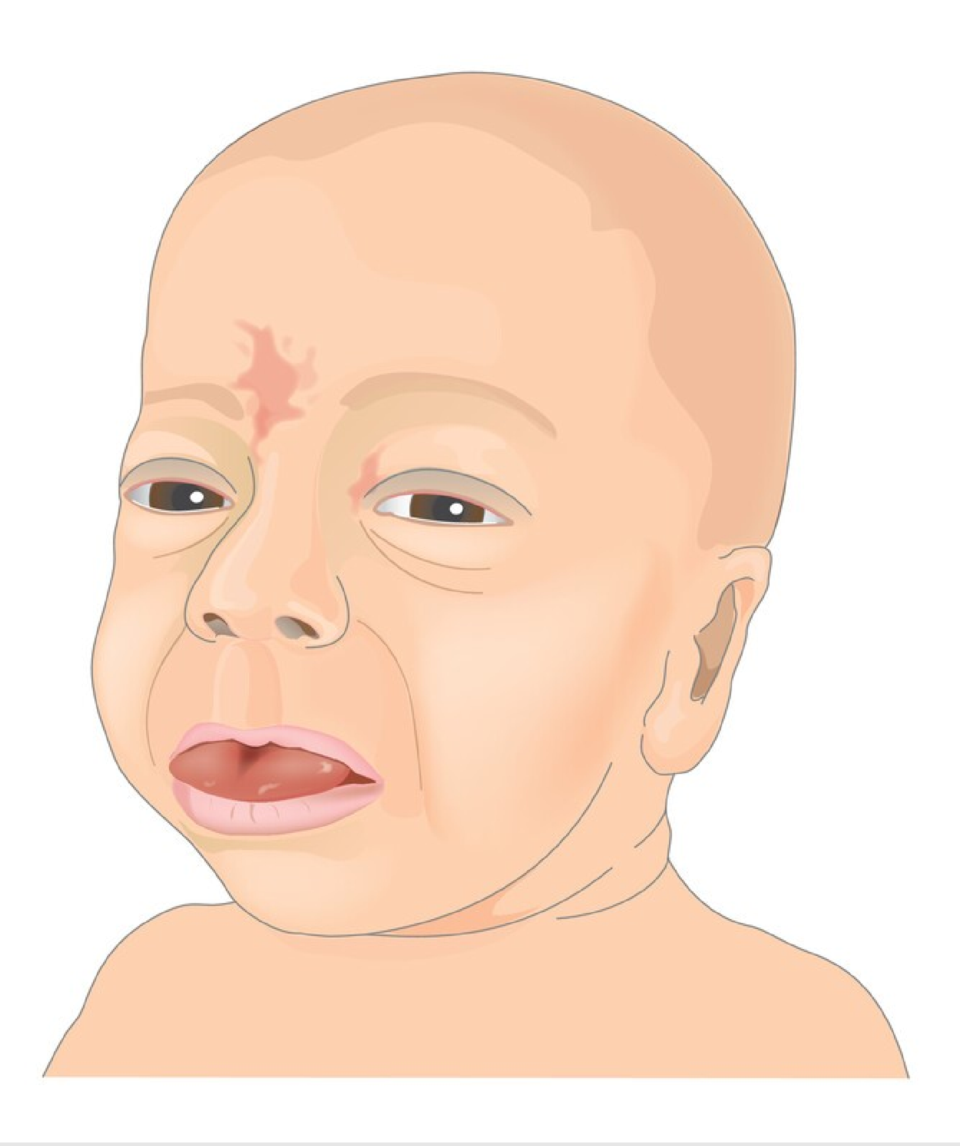


Abb. 462.4 Makroglossie bei Beckwith-Wiedemann-Syndrom.

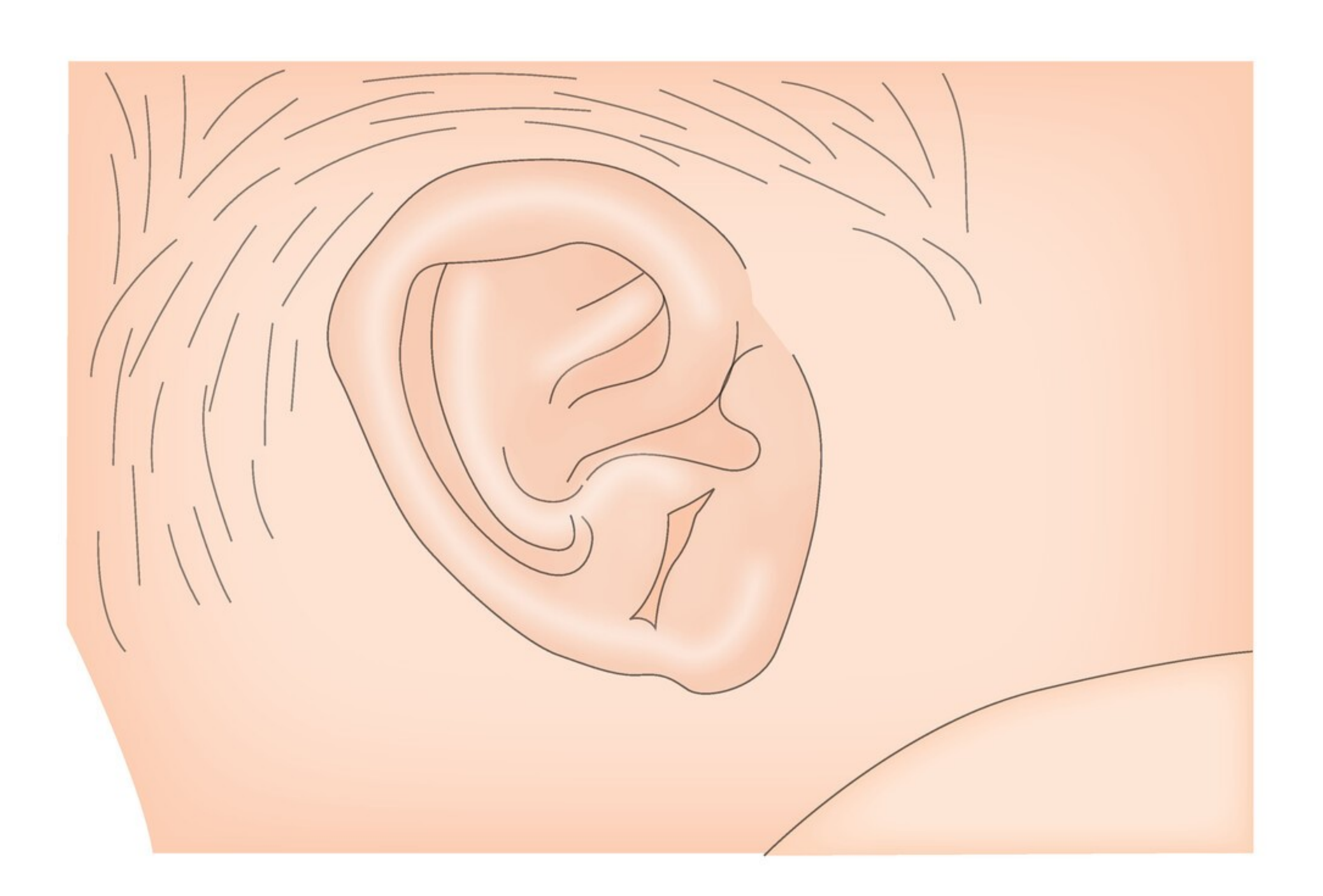


Abb. 462.5 Kerbenohr bei Beckwith-Wiedemann-Syndrom.

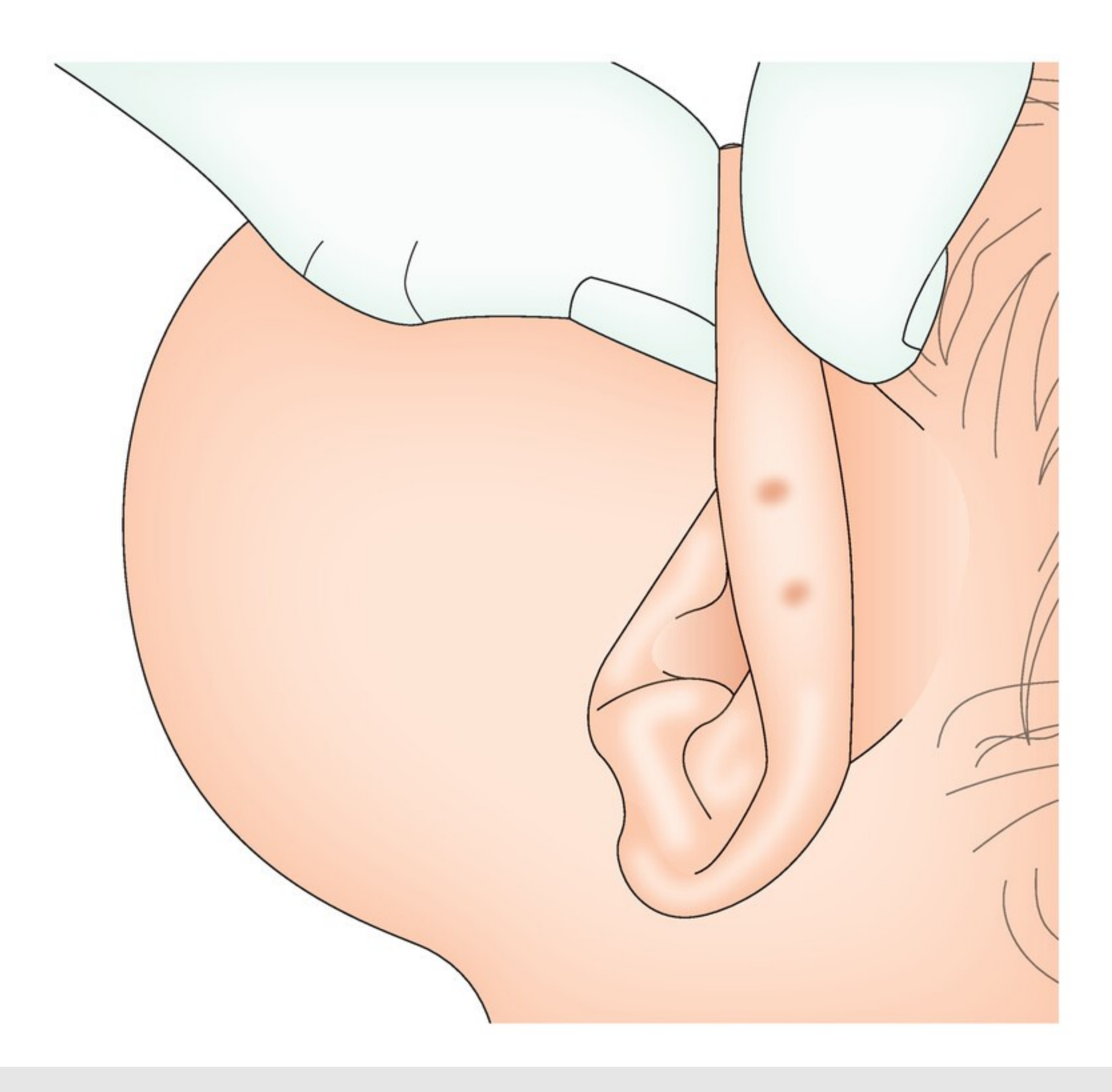


Abb. 462.6 Dimples am Helixrand bei Beckwith-Wiedemann-Syndrom.

Labor

- Überwachung des Blutzuckers in den ersten 6–8 Lebenswochen
- TSH, fT3, fT4
- Cholesterin/Triglyzeride
- Blutbild (Polyzythämie)
- Urinstatus: Hyperkalzurie
- α-Fetoprotein: Screening auf Hepatoblastom

Genetische Analysen

Chromosomenanalyse

- mind. 1,2ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin
- Chromosomenanalyse an kultivierten Lymphozyten
- zumeist unauffälliger Befund
- Dauer ca. 3d

Molekulargenetische Untersuchungen

- Stufendiagnostik, mind. 0,8ml EDTA-Blut
- methylierungssensitive MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) zum Nachweis von Methylierungsstörung in 11q15.5
- CGH/SNP-Array-Analyse (CGH = komparative genomische Hybridisierung, SNP = Single Nucleotide Polymorphism) zur Detektion von CNV (chronisches Nierenversagen)
- Die Diagnose BWS kann bei Nachweis einer BWS-spezifischen Methylierungsstörung (Imprintingdefekt) in der Chromosomenregion 11p15.5 (z.B. durch methylierungssensitive MLPA) gestellt werden.
- Die Diagnostik sollte jedoch bis zur Klärung der genetischen Veränderung, die den Imprintingdefekt verursacht hat, vorangetrieben werden, weil sich daran sowohl die Tumorvorsorge ausrichtet als auch das Wiederholungsrisiko bestimmt.

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Ultraschall Abdomen: Viszeromegalie, Fehlbildungen, ggf. Tumorscreening
- Ultraschall Nieren/Nebennieren/ableitende Harnwege: Fehlbildungen, NNR-Hyperplasie, Nephrokalzinose, ggf. Tumorscreening

Echokardiografie

- Kardiomegalie, Kardiomyopathie, Fehlbildungen

Röntgen

- symptombezogen

MRT

- symptombezogen

Instrumentelle Diagnostik

EKG

- Rhythmusstörungen

EEG

- symptombezogen

Hörtestung

- Schwerhörigkeit

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 462.2

Tab. 462.2 Differenzialdiagnosen des Beckwith-Wiedemann-Syndroms.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Costello-Syndrom	gelegentlich	Herzanomalien, Gedeihstörung, Entwicklungsstörung	Nachweis pathogene *HRAS*-Variante
Sotos-Syndrom	gelegentlich	deutliche Makrozephalie, faziale Dysmorphie	Nachweis pathogene *NSD1*-Variante
Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom Typ 1	selten	Herzfehler, Skelettfehlbildungen, faziale Dysmorphien, Lippenspalte, Entwicklungsstörung	Nachweis pathogene *GPC3*- o. *GPC4*-Variante
Perlman-Syndrom	selten	faziale Dysmorphien, schwere Entwicklungsstörung	Nachweis pathogene *DIS3L2*-Variante

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Eine ursächliche Therapie steht aktuell nicht zur Verfügung.
- Das Management konzentriert sich auf die Prävention sekundärer Komplikationen, wie z.B. neonatale Hypoglykämien, die Tumorvorsorge und die Förderung und Unterstützung der Betroffenen, soweit erforderlich.

Allgemeine Maßnahmen

- Anbindung an ein interdisziplinäres Team

Konservative Therapie

- Logopädie bei Ernährungsschwierigkeiten, Makroglossie, Sprachproblemen
- Physiotherapie, Ergotherapie, individuelle Bildungsprogramme, wenn erforderlich

Pharmakotherapie

- Glukoseinfusionen bei Hypoglykämie
- prompte antibiotische Therapie bei Harnwegsinfekten

Interventionelle Therapie

- endotracheale Intubation/Tracheostoma bei Atemwegsobstruktion durch Makroglossie
- Sondenernährung bei Ernährungsschwierigkeiten durch Makroglossie

Operative Therapie

- ggf. operative Versorgung der Omphalozele
- ggf. operative Verkleinerung der Zunge im Säuglings-/frühen Kindesalter bei funktionell relevanter Makroglossie
- ggf. operativer Versorgung einer Gaumenspalte
- ggf. operative Intervention im Jugendalter bei funktionell relevanter Beinlängendifferenz
- ggf. chirurgische Intervention bei ausgeprägter fazialer Hemihypertrophie
- Behandlung von Tumoren

Nachsorge

- Die Vor- und Nachsorge erfolgt interdisziplinär und individualisiert auf die Bedürfnisse und Befunde der Betroffenen abgestimmt.
- neonatal: engmaschiges Monitoring des Blutzuckers
- Säugling-/Kleinkindalter: Messung des Blutzuckers bei Symptomen vereinbar mit Hypoglykämie, Polysomnografie bei V.a. Schlafapnoe
- Die Tumornachsorge richtet sich nach dem Risiko für embryonale Tumoren, das wiederum von der zugrunde liegenden molekulargenetischen Erkrankungsursache bestimmt wird. Die Vorsorgeprogramme werden regelmäßig evaluiert und entsprechend der neuesten Erkenntnisse adaptiert, ihre Etablierung sollte anhand der aktuellen Empfehlungen erfolgen.
- Für die Mehrzahl der Patienten gelten die Vorsorgemaßnahmen aus Tab. 462.3.
- lebenslang: jährlicher Ultraschall der Nieren z.A. Nephrokalzinose, jährliche Messung der Kalziumkonzentration im Urin

Tab. 462.3 Vorsorgemaßnahmen bei Beckwith-Wiedermann-Syndrom.

Untersuchung	Intervall
Ultraschall von Abdomen/Nieren (Wilms-Tumor, Hepatoblastom, Neuroblastom)	alle 3 Monate bis zum 7. Geburtstag
Messung der α-Fetoprotein-Konzentration im Serum[1]	alle 3 Monate bis zum 4. Geburtstag

[1] In den aktuellen Empfehlungen ist diese Vorsorgemaßnahme nicht mehr inkludiert, sie wird dennoch vielfach angeboten. Cave: Neonatal ist das α-Fetoprotein im Serum physiologisch hoch, es sollte rasch abfallen.

Verlauf und Prognose

- abhängig von molekulargenetischer Erkrankungsursache, assoziierten Fehlbildungen/überschießendem Wachstum, Auftreten von Tumoren
- zumeist keine wesentliche Einschränkung der psychomotorischen Entwicklung und

Lebenserwartung

Besonderheiten bei bestimmten Personengruppen

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

- neonatal bis in die Säuglingszeit: Risiko für Hypoglykämien
- Säuglingsalter bis frühes Schulalter: Tumorrisiko

Literatur

Quellenangaben

- [1] Brioude F, Kalish JM, Mussa A et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2018; 14: 229–249

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Shuman C, Kalish JM, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., Hrsg. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2000

Quelle:

Hempel M. Beckwith-Wiedemann-Syndrom. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/12LVUFYD